

Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Original Article Open Access

Surgical vs. Chemical Ovariectomy in the Treatment of Breast Cancer LUM A and LUM B

Lilia Bacalîm [1], E. Târcoveanu[2], N. Ghidirim[1], Larisa Sofroni[3], V. Șchiopu[1]
1.Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova
2.Clinica I Chirurgie "I. Tanasescu – Vl. Butureanu" Spitalul "Sf. Spiridon" Iași
3.Departamentul Mamologie, IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Abstract

Aim: relapse and metastasis prevention in breast cancer (BC) patients during reproductive and perimenopausal period by complex treatment application, determining the comparative effectiveness of surgical and chemical ovariectomy.
Objective: the determination of ovariectomy indication according to hormonal status of malignant tumors in BC patients; ovariectomy role study in BC with metastasis prevention; analysis of the laparoscopic surgical treatment advantages (ovariectomy) with laparotomic one; comparative assessment of the surgical ovariectomy results with chemical one; survival assesment according to luminal subtype in BC patients.
Material and methods: The type of study was clinical, descriptive, prospective, focused on the evolution, treatment and prognosis of BC patients according to their luminal subtypes. Ambulatory cards and clinical observation sheets of 140 patients treated by BC during the 2013-2019 period were studied. Patients were treated in the Mammology Laboratory, Chemotherapy and Radiotherapy Departments of the Moldovan Oncological Institute.
Results: Because of the heterogeneity of mammary gland cancer, treatment tactics are guided by the expression of IHC markers (ER, PR, HER-2/neu and Ki67), taking into account the age of the patient, tumor size and stage of disease, involvement of lymph nodes. The same parameters determine the hope of survival [4]. Young women of reproductive age compared to postmenopausal women tend to have a more aggressive biology and a worse prognosis; they have a greater incidence of poorly differentiated and undifferentiated forms. Also, the disease is diagnosed often in a more advanced stage. Tumors are characterized by a high S phase fraction, an abnormal expression of P53, are RH- (ER / PR-), HER2/neu overexpression, and the presence of lymphovascular invasion [2-4]. However, it can not be said with certainty that young age is a poor prognostic factor.
Conclusions: LUM B tumors show a much more aggressive evolution compared to LUM A tumors, regardless of whether they are viewed through the stage of diagnosis, histological form, differentiation degree, regional limf-nodes involvement, regional and systemic risk, or indicators of mortality. New treatment and monitoring regimens for LUM B breast cancer patients need to be developed to improve prognosis and survival rates.

Keywords: Breast cancer, Reproductive period, Ovariectomy

INTRODUCERE.

Conform datelor Organizției Mondiale a Sănătății, cancerul glandei mamare (CGM) reprezintă cel mai frecvent cancer întâlnit la femei la nivel global, reprezentând 11,6% din toate cazurile de cancer, cu aproximativ 2,1 milioane de cazuri noi diagnosticate și 627 000 de decese (6,6%) anual (OMS, 2018) [1]. Comparativ cu femeile în perioada postmenopauzală, cancerul la pacientele în perioada reproductivă tinde să aibă o evoluție biologică mai agresivă și un prognostic mai nefavorabil,

Corresponding author: Lilia Bacalîm, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemiţanu" bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004, e-mail: lilia.bacalim@usmf.md

Received: June 29, 2020**;** **Accepted:** Julye 21, 2020; **Published:** September 05, 2020
Citation: Bacalîm. Lilia, Târcoveanu E., Ghidirim N. , Sofroni Larisa, Șchiopu V: Surgical vs. Chemical Ovariectomy in the Treatment of Breast Cancer LUM A and LUM B. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2020; 16(3): 195 – 206, [Article in Romanian].

Copyright: © 2020 Bacalîm Lilia et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

incluzând o incidență mai mare a formelor slab diferențiate și nediferențiate; este depistat adesea în stadii mai avansate; are o frecvență mai înaltă în faza ciclului celular S, o expresie anormală a genei P53; sunt hormonal-negative (ER/PR negativ), reprezintă o supraexprimare a HER-2/neu și o prezență mai frecventă a invaziei limfovasculare [2-4]. Datorită cunoașterii acestor caracteristici evolutive la pacientele cu CGM în perioada reproductivă, în ultimii ani au fost obținute progrese semnificative în studiul metodelor de tratament al cancerului, drept urmare a introducerii în practica clinică a metodelor imunohistochimice de diagnostic al tumorilor, folosind anticorpi monoclonali.

De asemenea, este necesar de menționat multitudinea opiniilor ce țin de modalitățile tratamentului complex al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă, precum și de rezultatele diverse ale eficienței tratamentului în dependență de subtipul luminal al tumorii.

Până în prezent, în pofida succeselor terapiei chirurgicale, chimioterapice și radioterapice, existența diverselor date statistice contradictorii referitor la eficiența tratamentului hormonal, dictează necesitatea studierii rolului ovariectomiei (chirurgicale sau chimice) în tratamentul complex al CGM la pacientele în perioada reproductivă.

Așadar, multitudinea aspectelor controversate ce țin de rolul ovariectomiei în tratamentul complex al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă cu subtipul LUM A și LUM B, prezintă necesitatea unei abordări specifice, multilaterale, cu elaborarea unei tactici corecte de tratament complex, în scopul de diminuare a riscului de apariție a recidivelor și metastazelor.

Scopul studiului prezentat constă în diminuarea riscului de recidivare și metastazare a CGM prin studierea rolului ovariectomiei ca parte componentă în tratamentul complex al pacientelor în perioada reproductivă.

MATERIALE ȘI METODE:

Studiul reprezintă o analiză complexă, structurală și prospectivă a datelor clinice, anamnestice, morfopatologice și imunohistochimice a 140 de paciente cu CGM în perioada reproductivă cu subtipul LUM A și LUM B supuse tratamentului hormonal prin ovariectomie chirurgicală (laparoscopică sau laparotomică) și chimică, prin utilizarea agoniștilor GnRH (leuprorelin, triptorelina, acetat de goserelină). Cercetarea a fost efectuată în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic din Moldova (IMSP IO), în perioada anilor 2013 - 2019.

Pentru a asigura reprezentativitatea lotului de studiu, pacientele au fost divizate în două loturi în dependență de tipul și scopul ovariectomiei:

L_1 (lotul de cerecetare) a fost constituit din 70 de paciente cu CGM în perioada reproductivă la care s-a efectuat ovariectomia pe cale chirurgicală, fiind divizat în:

L_{1A} – paciente la care ovariectomia a fost efectuată pe cale laparoscopică (n=46),

L_{1B} – paciente la care ovariectomia a fost efectuată pe cale laparotomică (n=24).

Ulterior, L_1 a fost divizat în:

L_{1C} – ovariectomia efectuată cu scop profilactic (n=45),

L_{1D} – ovariectomia efectuată cu scop paliativ (n=25).

Lo (lotul de control) a fost format din 70 de paciente cu CGM în perioada reproductivă la care ovariectomia a fost efectuată pe cale chimică și a fost divizat în:

Lo_A – paciente la care ovariectomia chimică a fost efectuată cu scop profilactic (n=51),

Lo_B – ovariectomia chimică fiind efectuată cu scop paliativ (n=19).

Drept sursă principală de informație despre parametrii studiați au servit observațiile asupra pacientelor, fișele medicale din secțiile mamologie, oncologie medicală și oncologie radiologică, precum și din cabinetele de profil din cadrul Centrului Consultativ de Diagnostic al Institutul Oncologic. Loturile de paciente incluse în studiu au fost omogene și comparabile.

Criterii de includere în studiu:

- paciente cu CGM în perioada reproductivă;
- cu ER+ și/sau PR+ și HER-2/neu -;
- fără contraindicații către ovariectomia chimică sau chirurgicală;
- acordul în scris al pacientei.

Criterii de excludere din studiu:

- perioada de menopauză (vârsta peste 50 de ani);
- cu ER– , PR- și HER-2/neu intens pozitiv;
- pacientele care au contraindicații către metodele de tratament folosite în cercetare;
- refuzul în scris al pacientei de a participa în studiu.

Din punct de vedere etic studiul nu a inclus elemente de experimentare umană. Având în vedere prezența în studiu a indicilor cu mai multe variate (nominale și scalare), datele statistice s-au prelucrat separat. Pacientele au fost incluse în studiu numai după semnarea acordului informat.

Limitele de vârstă au variat între 26 și 47 de ani, cu o vârsta medie a pacientelor incluse în L_1 de 42,4±3,2 ani (95% IÎ; 39,46 – 44,71) iar în L_0 – 37,5±4,3 ani (95% IÎ; 34,71 – 39,42), vârsta medie a constituit – 34,52±2,7 ani. Pacientele investigate au fost repartizate conform vârstei (Tabelul I). În dependență de subtipul luminal, LUM A au fost incluse 74 de paciente, ceea ce constituie 52,8%, dintre care în L_1 - 42 paciente (56,7%) iar în L_0 – 32 (43,2%) (χ^2=2,533, p=0,1155). Din totalul de 66 paciente (47,1%) cu subtipul LUM B, în L_1 au fost incluse 28 (42,4%) iar în L_0 – 38 paciente (57,5%) (χ^2=3,169, p=0,0750), neînregistrându-se o pondere statistic semnificativă în dependență de subtipul luminal în ambele loturi de studio (Tabelul I).

Tabelul I: Repartizarea pacientelor incluse în studiu conform vârstei (%)

Lotul pacientelor	Intervalul de vârstă (ani)		
	26-30	31-40	41-47
L_1 (n-70)	9 (12,8%)	34 (48,5%)	27 (38,5%)
Lo (n-70)	23 (32,8%)	32 (45,7%)	15 (21,4%)
χ^2, gl=1,p	χ^2=7,8061 p=0,00521	χ^2=0,109 p=0,7407	χ^2=4,843 p=0,0278

Tratamentul complex neoadjuvant și cel adjuvant a fost efectuat conform protocoalelor clinice internaționale ESMO (2015/2017), precum și PCN-102 "Cancerul glandei mamare" (2019) [6-8].

REZULTATE: La momentul adresării primare a pacientelor, 71 dintre ele au acuzat prezența unei formațiuni în glanda mamară stângă, ceea ce reprezintă 50,7%, în glanda mamară dreaptă în 65 de cazuri clinic a fost depistat cancerul (46,4%) (p=0,536), fără o pondere statistic semnificativă, iar depistarea bilaterală a fost determinată în 4 cazuri, ceea ce reprezintă 2,8%. Topografic, cancerul a fost depistat preponderent în cadranele superioare, în 72,8% (n=102) a fost localizat în cadranul superior-lateral iar în 12,1% (n=17) – cadranul superior-medial (p=0,0001), înregistrându-se o pondere statistic semnificativă.

În rezultatul analizei stadializării tumorii, majoritatea pacientelor au fost cu stadiul I - IIA și IIB – 103 din 140 paciente, ceea ce reprezintă 73,5%, atât în L_1 cât și în L_0. Ponderea pacientelor din L_1 nu a fost statistic semnificativ mai mare decât a pacientelor din L_0: n=42 vs. n=38, respectiv (p=0,403) (Tabelul II).

Tabelul II: Repartizarea pacientelor incluse în studiu conform stadiului maladiei (%)

Stadiul bolii / Lotul de studiu	Stadiul I (n=23)	Stadiul IIA (n=39)	Stadiul IIB (n=41)	Stadiul IIIA (n=20)	Stadiul IIIB (n=17)
L_1 (n=70)	14 (20,0%)	23 (32,8%)	19 (27,1%)	8 (11,4%)	6 (8,5%)
Lo (n=70)	9 (12,8%)	16 (22,8%)	22 (31,4%)	12 (17,1%)	11 (15,7%)
χ^2, gl=1,p	χ^2=1,1314 p=0,2517	χ^2=1,731 p=0,1882	χ^2=0,310 p=0,5774	χ^2=0,310 p=0,3364	χ^2=1,694 p=0,1931

În dependență de subtipul luminal și tipul morfologic, subtipul LUM A a fost determinat predominant în formele de carcinom ductal invaziv la 52 din 97 paciente, ceea ce constituie 53,6%, comparativ cu subtipul LUM B, ce a reprezentat o incidență maximă în forma de carcinom lobular invaziv cu o frecvență de 59,2% cazuri (n=16 din 27) (Tabelul III).

Tabelul III: Repartizarea pacientelor conform tipului morfologic al CGM și subtipul luminal (%)

Forma morfologică	Subtipul luminal		LUM A		LUM B	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Invaziv ductal	97	69,2%	52	53,6%	45	46,4%
Invaziv lobular	27	19,2%	11	40,7%	16	59,2%
Altele	16	11,4%	11	14,8%	5	7,5%
Total	140 (100%)		74 (52,8%)		66 (47,1%)	

Conform gradului de diferențiere, ovariectomia chimică a fost efectuată predominant la pacientele cu grad moderat de diferențiere (G_2) – 58,5% vs. 32,8% - pentru pacientele supuse ovariectomiei chirurgicale (χ^2=9,25, p=0,0024) cu o pondere statistică semnificativă. În cazul pacientelor cu grad slab de diferențiere (G_3), acestea au fost în special din L_1 față de L_0 – 52,8% vs. 30,0% (χ^2=7,446, p=0,0064) (Tabelul IV).

Tabelul IV: Repartizarea pacientelor în lotul de studiu conform gradului de diferențiere a tumorii (%)

Grad de diferențiere / Lot de studiu	G_1 n=14 (10,0%)		G_2 n=64 (45,7%)		G_3 n=58 (41,4%)		G_4 n=4 (2,8%)	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
L_1	8	11,4%	23	32,8%	37	52,8%	2	2,8%
L_0	6	8,5%	41	58,5%	21	30,0%	2	2,8%
χ^2, gl=1, p	χ^2=8,326 p=0,5679		χ^2=9,251 p=0,0024		χ^2=7,446 p=0,0064		χ^2=0 p=1,000	

În dependență de subtipul luminal și gradul de diferențiere, raportul dintre tumorile LUM A și LUM B a fost de 1:1 în G_1; în 64 cazuri, ceea ce reprezintă 45,7%, au fost tumori cu grad de diferențiere G_2, dintre care LUM A – 34 vs. LUM B – 30 cazuri; gradul de diferențiere G_3 a fost înregistrat la 58 paciente, ceea ce reprezintă 41,4%, iarăși cu o ușoară predominare a subtipului LUM A față de LUM B (32 vs. 26) (p=0,612); iar în G_4 au fost incluse numai 4 paciente.

Astfel, avem posibilitatea de a constata în calitate de argument pentru efectuarea ovariectomiei (chirurgicală sau chimică) în perioada reproductivă, sunt tumorile cu toate gradele de diferențiere, cu o ușoară predominare a formele moderat diferențiate (G_2 și G_3) indiferent de subtipul luminal.

DISCUȚII:

Alegerea schemei și a metodelor de tratament al pacientelor s-a efectuat în dependență de subtipul molecular, forma morfologcă, stadializare, recomandările și protocoalele clinice naționale și internaționale, ș.a. Modalitățile de tratament complex al pacientelor cu CGM sunt redate în figura 1.

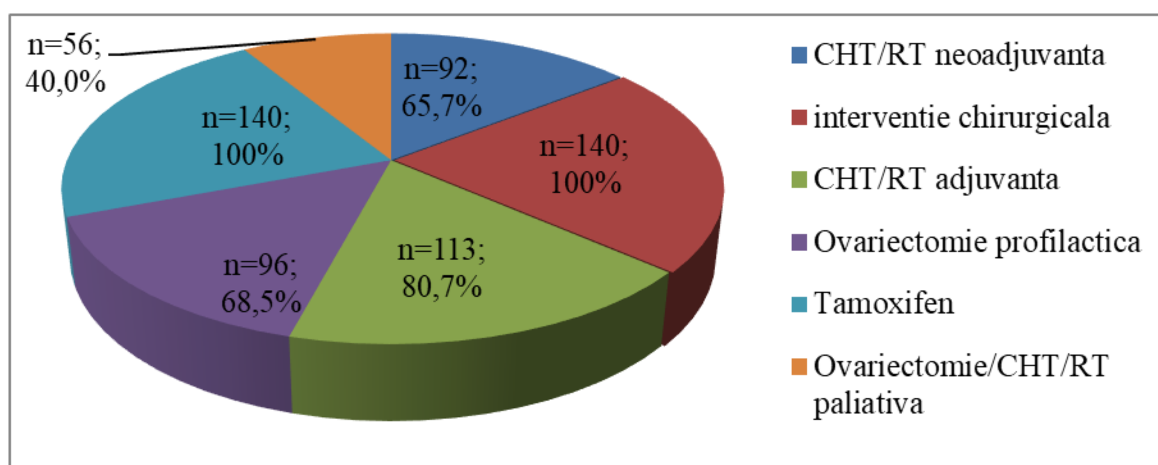


Figura 1: Distribuția modalităților de tratament al CGM (%)

Deci, după cum este redat în această figură, au fost supuse tratamentului CHT neoadjuvant 92 de paciente din 140, ceea ce reprezintă 65,7%, dintre care la 56 (40,0%) de paciente din L_1 și 36 (25,7%) de paciente din L_0 (p=0,0406), drept indicație pentru acestea fiind stadiul II B și III, afectarea ggl loco-regionali, subtipul luminal LUM A și LUM B, precum și grupele cu risc intermediar și crescut, ccea ce corespunde datelor literaturii de specialitate. Pacientele cu CGM au efectuat între 2 și 6 serii de tratament CHT după diferite scheme de tratament (CAF, AF, AC, AFM, CMF, FEC), perioada de administrare, schema și doza fiind determinate individual conform cerințelor internaționale și a PCN-102 "Cancerul glandei mamare". Trebuie de menționat faptul că 48 de paciente nu au fost supuse tratamentului cu citostatice preoperator din următoarele considerente: neconfirmarea preoperatorie a diagnosticului (n=21), gradul înalt de diferențiere (G_1/G_2) fără semne de invazie ganglionară, stadiile precoce, precum și refuzul pacientei. De asemenea, tratamentul CHT adjuvant a fost inițiat la 127 de paciente, ceea ce constituie 90,7%, însă, în 14 cazuri acesta nu a fost finisat, fiind întrerupt după 1-2 ședințe de tratament datorită unor factori, așa ca: refuzul pacientei – 3, acutizarea maladiilor cronice (ulcer gastric, hepatita virală C) – 5, alterarea stării generale (vomă, grețuri, cefalee, fatigabilitate) și a datelor de laborator – 6.

Efectul clinic al tratamentului CHT preoperator a fost determinat la 36 paciente din 56 din L_1, ceea ce reprezintă 64,2% și la 26 din 36 din L_0, ceea ce reprezintă 72,2% (p=0,0514), fără o pondrere statistic semnificativă și care s-a manifestat prin reducerea formațiunii până la 50,0% sau mai mult, sau prin stagnare în evoluție a formațiunii tumorale.

În dependență de subtipul luminal, efectele negative s-au manifestat practic în mod egal atât în LUM A cât și LUM B (34,2% vs. 31,4%) (p=0,7790), fără o pondere statistică semnificativă, cu toate că au fost supuse tratamentului CHT predominant pacientele cu subtipul LUM B vs. LUM A – 58,6% (n=54) vs. 41,3% (n=38) (p=0,1040).

În dependență de diminuarea nivelului de estradiol în sângele periferic indus datorită tratamentului CHT, la 30 din 92 de paciente, ceea ce constituie 32,6%, dintre care din L_1 – 20 și L_0 – 10, nu a avut loc diminuarea nivelului de estradiol în sângele periferic, acest proces fiind caracteristic pentru pacientele cu efect clinic negativ. În restul 67,4% (n=62) – s-a manifestat prin diminuarea nivelului de estradiol indus de tratamentul cu citostatice (Figura 2). Toate aceste date corelează cu datele literaturii de specialitate [9,10].

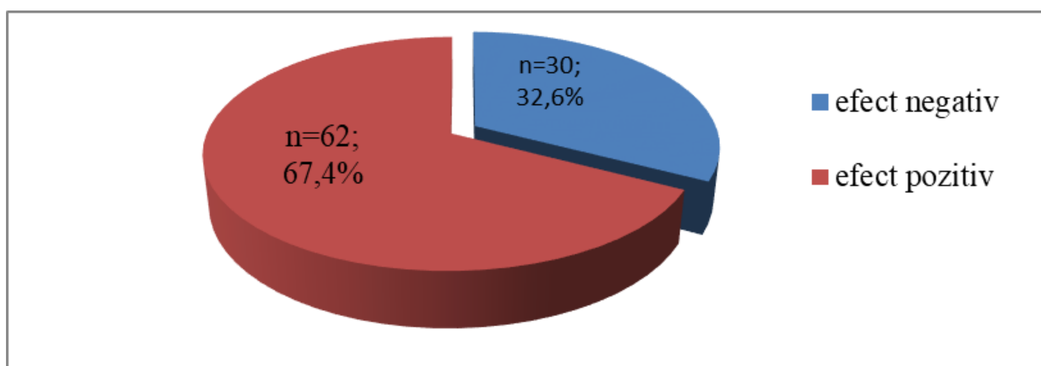


Figura 2: Rata diminuării nivelului de estradiol în sângele periferic după tratamentul CHT neoadjuvant (%)

În ceea ce privește tratamentul radioterapic (RT), preoperator acesta a fost efectuat la 32 de paciente din 140 (22,8%), iar postoperator la 80 (57,1%).

Durata tratamentului, schema și doza, de asemenea au fost determinate individual în dependență de dimensiunile tumorii, afectarea ggl loco-regionali, forma histologică, gradul de diferențiere, radicalitatea intervenției chirurgicale, precum și lipsa efectului sau contraindicații pentru tratamentul CHT administrat inițial. Efectul clinic al tratamentului RT preoperator a fost determinat la 14 paciente din 26 din L_1, ceea ce reprezintă 53,8% și toate pacientele (n=6) din L_0, ce s-a manifestat prin reducerea formațiunii până la 50,0% și mai mult, sau prin stabilizarea evoluției procesului tumoral. Postoperator, toate pacientele au suportat satisfăcător tratamentul cu o ușoară epidermită postradiantă locală, fără semne de progresare sistemică.

Trebuie de menționat, că după tratamentul sistemic neoadjuvant, pacientele din ambele loturi de studiu, au fost supuse intervenției chirurgicale radicale în volum fie de mastectomie tip Madden în 118 cazuri (84,2%) sau în volum de rezecție sectorală lărgită cu limfadenectomie regională la 22 paciente din 140, ceea ce reprezintă 15,7%, dintre care 9 paciente din L_1 (12,8%) și 13 – din L_0 (18,5%) (p=0,1361). Volumul intervenției chirurgicale s-a hotărât individual pentru fiecare pacientă în parte.

La următoarea etapă, după finisarea tratamentului CHT/RT postoperator, a fost inițiat tratamentul hormonal. Pacientele din L_1 au fost supuse ablației ovariene profilactice sau paliative prin două căi de acces: laparoscopică sau laparotomică, astfel, reducând la maximum producerea de estrogen de către ovare; și în L_0 – supresia activității ovarelor a fost efectuată pe cale medicamentoasă, utilizând agoniști ai hormonului de eliberare a hormonului gonadotrop (GnRH) ce blochează toți receptorii din adenohipofiză, devenind în rezultat insensibilă la stimularea suplimentară a hipotalamusului. Din cele 70 de paciente din L_1, 46 de paciente au fost supuse ovariectomiei laparoscopice (L_{1A}), ceea ce reprezintă 65,7%, iar pe cale laparotomică (L_{1B}) – 24 din 70 de paciente, ceea ce reprezintă 34,2% (p=0,0458). Totodată, din numărul total de paciente, cu scop profilactic (L_{1C}), ovariectomia a fost efectuată în 45 de cazuri (64,2%) și cu scop paliativ (L_{1D}) în 25 (35,7%) (p=0,0318) în L_1 și cu scop profilactic (L_{0A}) la 51 paciente (72,8%) și cu scop paliativ (L_{0B}) la 19 (27,1%) (p=0,0001) din L_0.

În L_{1C} (n=45;64,2%), indicația ovariectomiei profilactice a fost absența inhibiției ovariane indusă de CHT la pacientele care în urma tratamentului CHT/RT adjuvant nu au prezentat date clinico-paraclinice de avansare loco-regională a procesului, maladii concomitente (miom uterin cu semne de creștere – 17,7% (n=8), chist ovarian – 6,6% (n=3)) – 24,4% (n=11); contraindicații către tratamentul CHT (hepatita virală B și C, ulcer gastric în acutizare) – 11,1% (n=5), precum și un caz de refuz al pacientei la tratamentul sistemic adjuvant. În calitate de

indicație către ovariectomia chirurgicală paliativă (L_{1D} n=25;35,7%) a fost generalizarea procesului cu metastaze în sistemul osos confirmate prin scintigrafia osoasă în 15 cazuri din 25 (60,0%), precum și suspecție la formațiune primară sau secundară în ovare – 10 paciente (40,0%).

Indiferent de calea de abord pentru tratamentul chirurgical, ar fi oportun de a menționa faptul că ovariectomia profilactică a fost efectuată preponderent la pacientele cu subtipul LUM A (31 din 45; 68,8%), iar cea paliativă - în LUM B (14 din 20; 56%) (p=0,0516). Tumorile LUM B au avut o evoluție clinico-paraclinică mai agresivă comparativ cu tumorile LUM A, ccea ce corespunde datelor diferitor studii internaționale [20,24] (Tabelul V).

Tabelul V: Scopul ovariectomiei chirurgicale și subtipul luminal (%)

Scopul ovariectomiei	Subtipul luminal n=70		LUM A n=42		LUM B n=28	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Profilactic	45	64,3%	31	68,8%	14	31,1%
Paliativ	25	35,7%	11	44,0%	14	56,0%
χ^2, gl=1, p	χ^2=11,211 p=0,008		χ^2=13,535 p=0,0002		χ^2=0 p=1,000	

În cazul ovariectomiei chimice, este oportun de a menționa că la fel ca și în cazul L_1, în L_0 ovariectomia a fost efectuată cu scop profilactic preponderent la pacientele cu subtipul LUM A (28 din 51; 54,9%), iar cea paliativă - în LUM B (15 din 19;78,9%) (p=0,0174) (Tabelul VI).

Tabelul VI: Scopul ovariectomiei chimice și subtipul luminal (%)

Scopul ovariectomiei	Subtipul luminal n=70		LUM A n=32		LUM B n=38	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Profilactic (L_0A)	51	72,9%	28	54,9%	23	45,1%
Paliativ (L_0B)	19	27,1%	4	21,1%	15	78,9%
χ^2, gl=1, p	χ^2=29,157 p=0,0001		χ^2=23,191 p=0,0001		χ^2=2,324 p=0,1274	

Ulterior, a fost efectuată evaluarea comparativă a avantajelor și dezavantajelor diferitor metode de tratament. Un studiu din SUA (2011) efectuat de Hagemann A. și colab., a analizat efectul economic dintre ovariectomia chimică și cea chirurgicală. Astfel, după o perioadă de 2 ani de administrate de analogi ai GnRH, ovariectomia laparoscopică "*într-un timp*" s-a dovedit a fi o metodă de tratament mai accesibilă în ceea ce privește raportul dintre preț și eficacitate, costul mediu al tratamentului cu analogi ai GnRH fiind de la 3,966$ vs. 2,536$ în cazul ablației ovariene laparoscopice "*într-un timp*" [9]. În Republica Moldova, datele referitor la impactul economic dintre ovariectomia chirurgicală și supresia ovariană medicamentoasă sunt similare celor din literatura de specialitate, raportul fiind de circa 1:16 în favoarea tratamentului chirurgical (Tabelul VII).

Tabelul VII: Cheltuielile financiare estimative ale ovariectomiei chirurgicale comparativ cu cea chimică

Tipul tratamentului, perioada de administrare și costul (preț/lei MD)			
Ovariectomia laparoscopică		*Ovariectomia chimică*	
Intervenția chirurgicală	1 513	Analogi GnRH 3,75mg /28 zile x 24 luni (2 ani)	3 267x24 luni = 78 408
Anestezia generală 30 min. cu intubare	350		
Ziua/pat spitalizare anesteziuologie și reanimare	982	Tamoxifen 20mg/zi nr.60x30luni (5 ani)	76,2 x 30 luni = 2 286
Ziua/pat spitalizare în secția de profil	254 x 3(zile) = 782		
Alte cheltuieli (pentru medicamente, materiale sanitare, hrană)	1 300		
Total	4 907	80 694	

Cu toate că ovariectomia chimică este capabilă să producă o blocare reversibilă a funcției ovariene (castrare temporară), adică o supresie gonadică, această metodă fiind pe larg utilizată în SUA datorită morbidității scăzute și potențialului de reluare a menstruației la întreruperea tratamentului, către dezavantajele acestei metode se referă perioada de administrare îndelungată (minim 2 ani) precum și prețul exagerat al medicamentului. În tabelul VIII am demonstrat avantajele și dezavantajele pentru ovariectomia chirurgicală și cea chimică în studiul prezentat.

Tabelul VIII: Avantajele și dezavantajele pentru ovariectomia chirurgicală și cea chimică în studiul prezentat

Ovariectomia chirurgicală	Ovariectomia chimică
AVANTAJE	
- Blocare ireversibilă a funcției ovarelor pentru pacientele ce nu-și mai doresc copii (prin diminuarea nivelului de estradiol în sângele periferic) (în 70 de cazuri) - Mult mai economă (4 907 vs. 80 694 lei MD) - Posibilitatea de examinare și depistare a eventualelor metastaze intraabdominale (în 11 cazuri)	- Blocare reversibilă a funcției ovarelor - Restabilirea funcției reproductive la sistarea tratamentului - Posibilitatea de administrare la pacientele cu contraindicații pentru CHT/RT (maladii concomitente) sau ovariectomie chirurgicală - Posibilitatea de administrare pacientelor somatic în stare gravă
DEZAVANTAJE	
- Incapacitatea restabilirii funcției reproductive - Declanșarea menopauzei precoce cu manifestările ei (osteoporoză, diminuarea libidoului, bufeuri de căldură, etc) - Supunerea riscului datorită reacțiilor adverse posibile și complicații anestezice și operatorii	- Perioada de timp de administrare îndelungată (circa 2 ani) - Costul exagerat (80 694 vs. 4 907 lei) - Stres psihologic îndelungat (în 70 de cazuri)

Preparatele utilizate cu scop de supresie a ovarelor, de obicei, au fost suportate ușor de către paciente, reacțiile adverse de bază fiind legate de diminuarea cantității de estrogen liber circulant ce s-au manifestă prin bufeuri de căldură, diminuarea libidoului, amenoree, osteoporoză. Foarte rar au fost grețuri, vome, hipotonie, insomnie, edem palpebral, accentuarea durerilor osoase. A fost oportun să analizăm și cheltuielile financiare ale ovariectomiei chirurgicale (laparoscopică și laparotomică). Datele obținute nu au oferit o divergență semnificativă de preț, raportul fiind în medie de 1:1,2 (4 907 vs. 5 854 lei MD) (Tabelul IX).

Tabelul IX: Cheltuielile financiare estimative ale ovariectomiei chirurgicale în dependență de calea de acces

Tipul ovariectomiei / Denumirea tehnicii	Laparoscopică (preț/lei)	Laparotomică (preț/lei)
Intervenția chirurgicală (laparoscopică sau laparotomică)	1513	1499
Anestezia general 1h cu intubare	350 (30 min.)	703
Ziua/pat spitalizare anesteziologie și reanimare	982	982
Ziua/pat spitalizare în secția de profil	254x3(zile) = 762	254x5(zile) = 1270
Alte cheltuieli (pentru medicamente, material sanitare, hrană)	1300	1400
Total	4 907	5 854

Avantajele, dezavantajele pentru ovariectomia laparoscopică și cea laparotomică în studiul prezentat sunt redate în tabelul X.

Tabelul X: Avantajele și dezavantajele pentru ovariectomia laparoscopică și cea laparotomică în studiul prezentat

Ovariectomia laparoscopică	Ovariectomia laparotomică
AVANTAJE	
- Traumatism minor - Capacitatea de examinare a tuturor organelor intraperitoniale cu depistarea eventualelor metastaze - Perioada de spitalizare mai scurtă (3-4 zile vs. 5-6 zile) - Reducerea timpului operativ (30 min. vs. 1 h) - Perioada de convalescență mai diminuată (8-10 vs. 15-16 zile)	- Capacitatea de efectuare a intervențiilor chirurgicale lărgite în cazul depistării unui proces avansat - Capacitatea de înlăturare a formațiunilor organelor adiacente (ex. miom uterin, chist ovarian – 11 cazuri)
DEZAVANTAJE	
- riscul apariției complicațiilor și reacțiilor adverse legate de anestezie și intervenție chirurgicală	

Ovariectomia laparoscopică oferă și avantajul unei examinări mai minuțioase a cavității peritoneale și pelviene. Eventualele metastaze (hepatice, peritoneale) de dimensiuni mici, imposibil de detectat ecografic sau la examenul CT abdominal, devin vizibile, ceea ce conduce la o determinare stadială corectă a bolii urmată de inițierea unui tratament adecvat. Leziunile asociate ovariene sau ale anexelor pot fi identificate și îndepărtate în aceeași ședință operatorie.

Ulterior pacientele cu semne de avansare au fost supuse ovariectomiei paliative chirurgicale (L_{1D}) în 25 de cazuri (44,6%), iar cea chimică (L_{0B}) – 19 paciente (34,0%) (p=0,0512). La pacientele din L_0, la care au fost depistate recidive cutanate în regiunea cicatricei postoperatorii (n=2), a fost efectuată intervenție chirurgicală în volum de excizia recidivei postoperatorii. Din cele 19 paciente cu metastaze osoase, 8 au fost supuse tratamentului RT simptomatic al regiunilor cu sindrom algic pronunțat. În cazul pacientelor cu metastaze hepatice (n=8), a fost efectuat numai tratamentul CHT paliativ și cel simptomatic.

De asemenea, pacientele din lotul de studiu au administrat ulterior Tamoxifen (TMX) 20 mg/zi. Tratamentul CGM în premenopauză numai cu TMX (20 mg/zi timp de 5 ani) sau în asociere cu ovariectomia chirurgicală fac parte din schemele de tratament al CGM, iar tratamentul combinat dintre supresia ovariană chimică cu Tamoxifen, sunt considerate standard pentru hormonoterapia pacientelor în perioada de premenopauză [12].

Deci, în concluzie, am putea deduce faptul că principalele indicații pentru supresia ovariană, indiferent de lotul de studiu și de subtipul luminal, sunt reprezentate de absența diminuării nivelului de estradiol în sângele periferic postCHT, ceea ce constituie 66,6% (n=64), precum și confirmarea clinico-paraclinică (USG, radiografie, CT, scintigrafic și morfologic) a datelor de avansare sistemică a cancerului cu metastaze pulmonare, osoase, ovariene în 42 de cazuri din 44, ceea ce reprezintă 95,4%. Restul indicațiilor către ovariectomia profilactică în studiul prezentat au constituit 33,3% (n= 32 din 96), iar pentru cea paliativă – n=2 din 44;4,5%.

Analiza indicatorilor de eficacitate a tratamentului și a supraviețuirii a avut loc până la survenirea decesului pacientei sau până în septembrie 2019. Supravegherea în dinamică a pacientelor a fost efectuată pentru o perioadă medie de 48,3±3,64 luni (de la 8—92). În 56 cazuri, ceea ce constituie 40%, la pacientele cu CGM în perioada reproductivă au apărut recidive sau metastaze după mastectomie peste o perioadă medie de aproximativ 2 ani (20,43±3,28 luni)., dintre care la 30 (42,8%) dintre 70 de paciente a L_1 și la 26 (37,1%) dintre 70 a L_0 (p=0,5160). Comparativ cu pacientele supuse tratamentului complex din start, în cazul pacientelor fără tratament hormonal, intervalul de timp între intervenția chirurgicală și dezvoltarea bolii metastatice ≤2 ani – s-a înregistrat la 19 vs. 4 paciente (34,0% vs. 7,1%), iar pentru un interval >2 ani – 25 vs. 8 paciente (44,6% vs. 14,2%) (p=0,0499). Deci, se poate de constatat faptul că în cazul pacientelor supuse din start tratamentului complex, scade atât riscul de apariție a metastazelor, cât și sporește prelungirea perioadei de timp până la apariția semnelor de progresare a maladiei.

În cazul celor 140 de paciente incluse în studiu, metastaze sau recidive postoperatorii ale CGM au apărut la 56, ceea ce constituie 40%, dintre care la 30 (42,8%) dintre 70 de paciente din L_1 și la 26 (37,1%) dintre 70 din L_0 (p=0,5160), dintre care din L_{1C} - n=5 din 45;11,1% și din L_{0A} – 7 din 51;13,7%, fără o pondere statistic semnificativă, respectiv p=0,6241.

Localizarea cea mai frecventă a metastazelor a fost în plămâni (n=19;34,0%), urmată de cele osoase (n=16;28,5%), ovariene (n=11;19,6%) și hepatice - 8 cazuri, ceea ce constituie 14,2%. Recidive loco-regionale, sub forma nodulilor solitari sau metastaze cutanate, au fost înregistrate la 2 paciente din L_1, care, ulterior, au fost din nou supuse intervenției chirurgicale. Frecvența și localizarea recidivelor și metastazelor CGM sunt prezentate în figura 3.

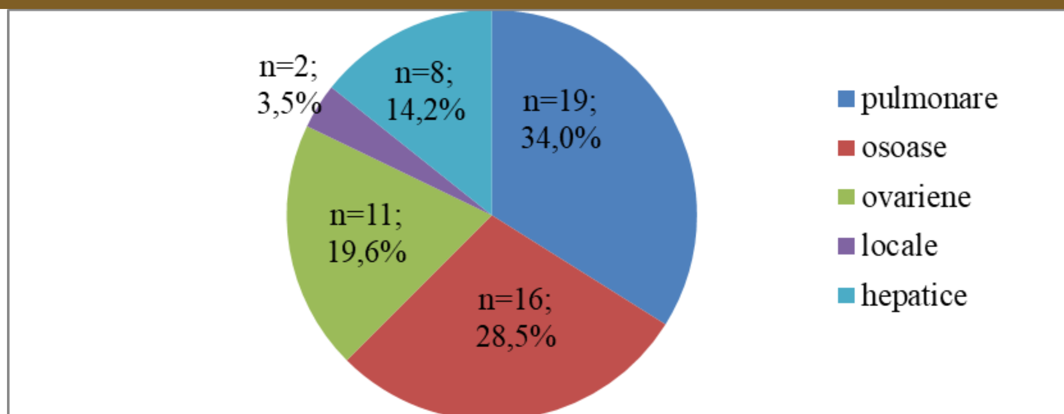


Figura 3: Frecvența și localizarea metastazelor în lotul de studiu (%)

Riscul de progresare al CGM după tratamentul complex depinde de stadiul maladiei, gradul de invazie a ganglionilor limfatici regionali, forma histologică, gradul de diferențiere, precum și de rezultatul analizei imunohistochimice [13]. Pentru a verifica această ipoteză, în cadrul studiului am repartizat cazurile de progresare a CGM după tratamentul chirurgical radical (n=56; 40,0%) conform parametrilor enumerați. Din totalul de 56 de paciente incluse în studiu cu semne de progresare, rata de apariție a metastazelor a demonstrat o ascensiune treptată odată cu majorarea stadiului maladiei.Deci, dacă riscul de apariție a semnelor de avansare a tumorii în stadiul I a fost prezent la 2 paciente, ceea ce reprezintă 3,5% (n=2), atunci în stadiile II A - III B, acesta a constituit 16 -30,3% (n=9-17) (p=0,0054).

A fost analizat și riscul de apariție preoperatorie și/sau postoperatorie a metastazelor în ganglionii limfatici regionali în dependență de nivelul de confirmare a afectării acestora. Astfel, invazia limfo-ganglionară a fost determinată în urma examenului clinico-paraclinic (USG, mamografic și citologic), ulterior, după intervenția chirurgicală propriu-zisă, fiind confirmat și histologic. În L_1, preoperator a fost suspecție de afectare a ggl la 42 de paciente, ceea ce constituie 60,0% iar în L_0 – 50 de paciente (71,4%) (p=0,0591). Postoperator, afectarea limfo-ganglionară a fost confirmată la 26 de paciente din L_1, ceea ce constituie 37,1% și la 40 de paciente (57,1%) din L_0.

Afectarea ganglionară în dependență de subtipul luminal, a înregistrat următoarele rezultate – la 24 din cele 74 de paciente LUM A, ceea ce constituie 32,4% și la 42 din 66 de paciente (63,6%) cu subtipul LUM B au fost depistate postoperator metastaze în nodulii limfatici (Tabelul XI).

Tabelul XI: Rata confirmării postoperatorii a afectării ganglionilor limfatici regionali în dependență de subtipul luminal (%)

Lot de studiu	Subtipul luminal n=66		LUM A n=24		LUM B n=42	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
L_1	26	39,4%	9	37,5%	17	40,4%
L_0	40	60,6%	15	62,5%	25	59,5%
χ^2, gl=1, p	χ^2=5,888 p=0,0158		χ^2=2,985 p=0,0841		χ^2=2,996 p=0,0834	

Analizând frecvența progresării CGM din ambele loturi de studiu în funcție de rezultatul analizei morfologice a tumorii și riscul de apariție a procesului neoplazic secundar, cel mai frecvent, în 29 din 56 (51,7%) boală metastatică a fost constatată în forma invaziv ductală a cancerului, îndeosebi, de tip schir în L_1 comparativ cu L_0 – 53,3% vs. 50,0% (p=0,8070).

Aceeași tendință a fost înregistrată și în urma cercetării în dependență de gradul de diferențiere al CGM. Cu cât gradul de difențiere a tumorii este mai mic, cu atât și riscul de metastazare și recidivare este mai înalt indiferent de metoda de tratament selectată (Tabelul XII).

Tabelul XII. Rata apariției metastazelor în dependență de gradul de diferențiere al tumorii (%)

Grad de diferențiere	Lot de studiu n=56		L_1 n=30		L_0 n=26		χ^2, gl=1,p
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	
G_1	3	5,3%	2	6,6%	1	3,8%	χ^2= 0,214,p=0,6439
G_2	11	19,6%	7	23,3%	4	15,3%	χ^2=0,556,p=0.4559
G_3	33	59,0%	14	46,6%	19	73,0%	χ^2=3,146,p=0,0761
G_4	9	16,0%	7	23,3%	2	7,7%	χ^2=2,470,p=0,1160

În ambele loturi de studiu, o rată mai înaltă de metastazare și recidivare, a fost înregistrată în subtipul LUM B comparativ cu LUM A, astfel în L_1 - 63,3% vs. 36,6% (p=0,0403), iar în L_0 – 53,8% vs. 46,1% (p=0,5824) (Tabelul XIII).

Tabelul XIII: Rata apariției metastazelor conform subtipului luminal (%)

Subtip luminal	Lot de studiu n=56		L_1 n=30		L_0 n=26		χ^2, gl=1, p
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	
LUM A	23	41,0%	11	36,6%	12	46,1%	χ^2= 0,510, p=0,4750
LUM B	33	59,0%	19	63,3%	14	53,8%	χ^2= 0,510, p=0,4752
χ^2, gl=1, p	χ^2=3,596, p=0,0579		χ^2=4,206, p=0,0403		χ^2= 0,302, p=0,5824		

Așadar, se poate concluziona că riscul de progresare al CGM după tratamentul complex depinde de stadiul maladiei – ceea ce demonstrează că tumorile în stadiul III mai frecvent progresează (n=32;57,1%); de nivelul de invazie a ganglionilor regionali – s-a demonstrat că maladia cu implicarea tuturor grupelor de noduli regionali progresează mai frecvent (n=33;59,0%); de forma histologică a tumorii – s-a determinat că progresează mai frecvent formele de schir ale CGM (n=29;51,7%); de gradul de diferențiere – tumorile slab diferențiate așa ca G_3 și G_4 prezintă un risc înalt de progresare (n=42;75,0%); precum și în dependență de subtipul luminal – subtipul LUM B progresează mult mai rapid comparativ cu LUM A - n=33 din 66;50,0% vs. n=23 din 74;31,0%) (p=0,0486).

Către finalizarea cercetării, a fost calculată supraviețuirea generală la un an și la 4-ani pentru cele două loturi de studiu. Astfel, supraviețuirea la un an pentru CGM din lotul de cercetare vs. CGM din lotul de control a constituit n=64;91,4% vs. n=59;84,2%, la 2 ani – n=46;65,7% vs. n=52;74,2% (p=0,0588), la 3 ani – n=43;61,4% vs. n=46;65,7%, iar supraviețuirea la 4-ani – n=40;57,1% vs. n=44;62,8% (p=0,0604) (Figura 4).

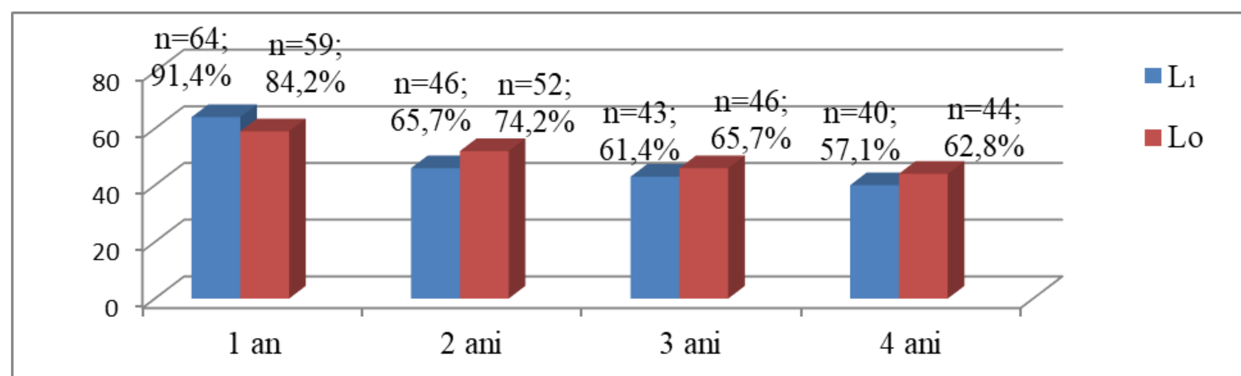


Figura 4: Rata supraviețuirii generale la un an și 4-ani în loturile de studiu (%)

Aceste diferențe nu poartă un caracter statistic semnificativ, dar acest fapt se datorează intervalului mic de supraveghere al pacientelor și, probabil, va căpăta semnificație statistică odată cu creșterea termenilor de supraveghere.

În dependență de stadiul maladiei, rata de supraviețuire la un an comparativ cu 4-ani a constituit 87,8% vs. 60,0%, dintre care, în stadiul I a constituit 100% vs. 95,6%; pentru stadiul II A – 97,4% vs 82,0%; stadiul II B – 95,1% vs. 61,0%; stadiul III A – 75,0% vs. 20,0% (p=0,0043) și pentru stadiul III B – 47,0% vs. 5,8% (p=0,0023) cu o pondere statistic semnificativă.

La prognozarea supraviețuirii după metoda Kaplan-Meier, după 48 de luni de supraveghere, în grupul pacientelor din L_1, supraviețuirea prognozată constituie circa 60,0% vs. 62,0% în grupul pacientelor din L_0 (p=0,605295) (Figura 5).

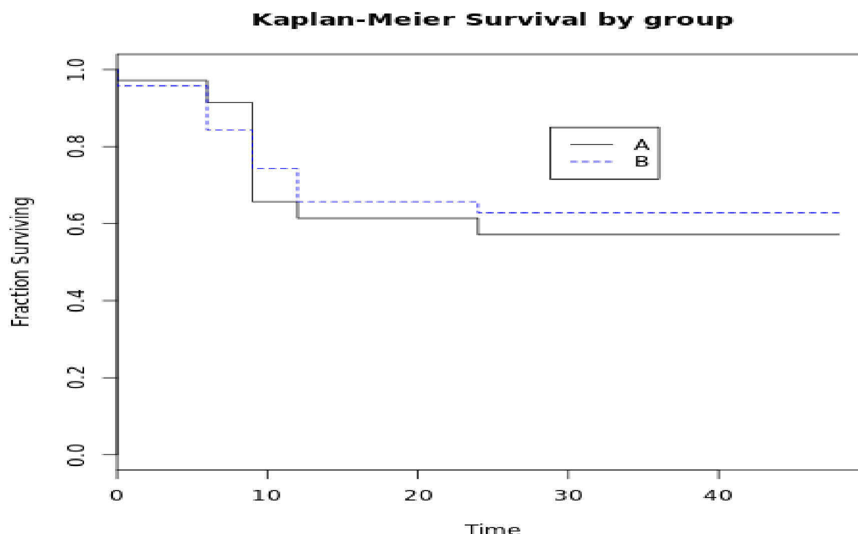


Figura 5: Prognozarea supraviețuirii după metoda Kaplan-Meier în funcție de lotul de studiu (A – L_1, B – L_0)

Așadar, în baza cercetării efectuate, s-a constatat că subtipul luminal și modalitatea de tratament efectuat în CGM joacă un rol decisiv în supraviețuirea pacientelor.

CONCLUZII:

Tratamentul hormonal are un rol semnificativ în ceea ce privește prevenirea recidivelor și metastazelor în stadiile incipiente, iar în stadiile avansate sporește atât durata, cât și calitatea vieții, fiind considerate drept o alternativă valoroasă față de alte metode de tratament. Ovariectomia profilactică este indicată preponderent pacientelor cu subtipul LUM A (31din 45; 68,8%), iar cea paliativă - în LUM B (14 din 20; 56,0%) (p=0,0516) în L_1. La fel și în L_0 - subtipul LUM A (28 din 51; 54,9%) vs. LUM B (15 din 19; 78,9%) (p=0,0174).

Metoda laparoscopică s-a dovedit a fi tehnic mult mai rapidă (30 min vs. 1 h), puțin traumatizantă, posibilitatea unei vizualizări mai ample a tuturor organelor intraabdominale, convalescență scurtă (3-4 vs. 5-6 zile) și reabilitare postoperatorie rapidă comparativ cu cea laparotomică (8-10 vs. 15-16 zile). Avantajul primordial al ovariectomiei chimice este capacitatea de restabilire a funcției reproductive după o perioadă medie de 10,2±3,6 luni, iar dezavantajul este perioada îndelungată de timp de administrare (2 ani) precum și prețul exagerat al medicamentului. Supraviețuirea generală ” de facto” la 4-ani este mai mare pentru pacientele de CGM din L_0 vs. L_1 – n=44;62,8% vs. n=40;57,1%. Acest lucru se explică prin faptul că în cazul ovariectomiei chirurgicale au fost incluse paciente cu stadiul tumoral mai tardiv (III B vs. III A), și cu forme histologice slab diferențiate (G_3 vs. G_2).

Conflict de interese

Autorii nu declară conflict de interese.Articolul a fost evaluat de experți străini.

Studiul a fost aprobat de comisia de etică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testimițanu” Chișinău.

BIBLIOGRAFIE:

1. Howlader, N., Noone, A.M., Krapcho, M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. *Bethesda, MD: National Cancer Institute*. 2018, pp.126-142. ISSN: 0027-8874.

2. Vinh-Hung, V., Verschraegen, C., Promish, D.I. et al. Ratios of involved nodes in early breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014, nr. 6, pp. 680–688. ISSN: 0167-6806.
3. Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G. et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a Large Series. *J Natl Cancer Inst.* 2019, nr. 91, pp. 368–373. ISSN: 0027-8874.
4. De La Rochefordiere, A., Asselain, B., Campana, F. et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet.* 2013, nr. 341, pp. 1039–1043. ISSN: 0140-6736.
5. Kroman, N., Jensen, M.B., Wohlfahrt, J., Mouridsen, H.T., Andersen, P.K., Melbye, M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ*. 2012, nr. 320, pp. 474–478. ISSN: 0959-8138.
6. Enkus, E., Kyriakides, S. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology 2 (Supplement 5)*: 2015, pp. 8-30. ISSN: 0923-7534.
7. Cardoso, F., Costa, A., Senkus, E. et al. 3-rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3). *Annals of Oncology.* 2017, nr. 28, pp. 16-33. ISSN: 0923-7534.
8. Bulat, I. *Tratamentul medical al tumorilor maligne:* Recomandări practice. Chișinău. Tipografia Sirius; 2018. ISBN 978-9975-57-254-5.
9. Powell, M.A. Cost-benefit of laparoscopic versus medical ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *Breast J.* 2017, nr. 17, pp. 103–105. ISSN: 1524-4741.
10. Elgindy, E., Sibai, H., Abdelghani, A., Mostafa, M. Protecting ovaries during chemotherapy through gonad suppression: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015, vol. 126(1), pp. 187–195. ISSN: 0029-7844.
11. Vitek, W.S., Shayne, M., Hoeger, K., Han,
12. Y., Messing, S., Fung, C. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic
13. Nina, D., Alexander, A. Sex hormone receptors in breast cancer. *Vitamins and Hormones.* 2013, nr. 93, pp. 105-110. ISSN: 0083-6729.
14. Martin, D., Antonio, C., Barbara, L., Tal, Z., Vergilio, S., BeryL, M. **Cancer of the breast. In:** *Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology.* 2018, pp. 34-45. ISBN: 9780323476744.